Paris 1972 N° 60

Année 1972

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Martine CARPENTIER épouse GERMAIN

NEE LE 15 MARS 1945 A SAINT-GERMAIN-EN-LAYE (78)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LE SYNDROME DE COFFIN.

PRESIDENT : MONSIEUR JEAN FREZAL, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0017

Annee 1972 N°

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Martine CARPENTIER épouse GERMAIN

NEE LE 15 MARS 1945 A SAINT-GERMAIN-EN-LAYE (78)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LE SYNDROME DE COFFIN.

PRESIDENT : MONSIEUR JEAN FREZAL, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN.
BIBL.

A mes Parents,

qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon Mari,

A mes Frères,

A tous les Miens,

avec toute mon affection.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean FREZAL,

Titulaire de la Chaire des Maladies Héréditaires du Métabolisme,

Directeur de l'Unité de Recherches de Génétique Médicale,

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous a fait
d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse
et nous sommes heureux de lui rendre ici hommage.

A Monsieur le Docteur Pierre MAROTEAUX,

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris,

Assistant de Biologie des Hôpitaux,

Maître de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique,

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a apporté son aide bienveillante
dans l'élaboration de ce travail,

En témoignage de notre reconnaissance
et de notre admiration.

A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris.

I N T R O D U C T I O N

Nous avons pu étudier à la Clinique de Génétique des Enfants-Malades l'observation d'un jeune garçon de dix sept ans, associant un retard mental profond à une dysmorphie faciale et à un développement statural insuffisant.

Depuis quelques années, de nombreux syndromes morphologiques nouveaux ont fait l'objet de descriptions. L'autonomie de certains d'entre eux ne peut être affirmée mais en revanche, il existe d'autres entités dont l'individualité est certaine.

Ce travail sera consacré à l'étude d'un syndrome qui a été décrit pour la première fois par Coffin et ses collaborateurs en 1966. Celui-ci dans l'American Journal of Disease of Children décrit deux patients de dix huit et quinze ans, non apparentés, porteurs d'altérations somatiques et psychiques qui ne correspondaient pas à un ensemble symptomatique décrit jusqu'alors. Ce syndrome a pu faire l'occasion de confusion avec les mucopolysaccharidoses dont il faut certainement l'isoler.

Après la description de notre observation, nous résumerons celles dont nous avons eu connaissance, en particulier les deux patients de Coffin, celui de B. Martinelli et E. Campailla, celui de F. Criado, celui de Recordier.

Ensuite, nous décrirons ce syndrome en fonction des données que nous avons recueillies dans le précédent chapître.

Enfin, nous discuterons le diagnostic différentiel de ce syndrome.

OBSERVATION PERSONNELLE

Clinique de génétique des Enfants-Malades.

Il s'agit d'un enfant né à terme, après une grossesse normale, un accouchement normal, de parents sains, non consanguins.

Le poids de naissance était de deux kilos deux cents.

Durant les premiers mois, les parents eurent des difficultés pour alimenter l'enfant.

Les épisodes bronchitiques et rhino-pharyngés furent fréquents pendant la petite enfance.

A un an, la déformation thoracique est évidente. C'est à cet âge que le retard mental est remarqué.

L'enfant a marché avec appui à 2 ans et demi et n'a marché seul qu'à 7 ans.

Il est examiné à 17 ans et demi.
Il mesure 1,51 m, pèse 47 Kilos.

Sa morphologie crânio-faciale est très particulière : la bouche est constamment entr'ouverte, avec un rétrognathisme du maxillaire inférieur ; la voûte palatine est ogivale. Les lèvres sont épaisses. Les oreilles sont épaisses et implantées normalement. On peut noter une légère ensellure du nez, des narines épaisses regardant en avant. La base du nez est oblique.

Il existe une légère lordose dorsale et une scoliose dorso-lombaire.

Le thorax a une discrète déformation en carène.

La morphologie des membres n'est pas modifiée ; il n'existe aucune limitation articulaire. Les doigts sont un peu soufflés avec une peau rouge, tendue, luisante, succulante ; à la palpation et à la mobilisation on a une impression de mollesse particulière. Les doigts ne sont pas en griffe.

Les pieds sont courts avec des orteils en éventail et une déformation en varus.

L'examen cardiaque est normal.

L'examen abdominal ne montre ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni hernie.

Le développement pubertaire est satisfaisant.

L'examen ophtalmologique montre une choroïdose myopique, mais pas d'opacités cornéennes.

Le retard mental est profond : l'enfant est capable de prononcer correctement quelques syllabes et peut faire un petit travail stéréotypé.

Les examens laboratoires sont normaux, en particulier pas d'élimination de mucopolysaccharides urinaires anormales.

Les examens radiologiques montrent un crâne de dimensions normales sans épaississement de la table interne, sans augmentation de la vascularisation du diploë. La selle turcique est de dimension un peu petite ; les apophyses clinoïdes antérieures et postérieures sont d'épaisseur normale.

Sur la colonne vertébrale, on note une scoliose dorso-lombaire, une lordose dorsale, une légère cyphose dorso-lombaire. A partir de la 10ème dorsale jusqu'à la 2ème lombaire, il existe des hernies rétro-marginales antérieures. Les vertèbres conservent une morphologie normale : pas d'applatissement, pas d'aplasie, pas de déformation en languette. Les disques ont une forme légèrement irrégulière.

Les côtes sont très légèrement déformées en palette.

Les clichés de la hanche montrent une coxa valga ; les têtes fémorales sont de dimensions normales ; l'interligne coxo-fémoral est légèrement irrégulier.

Les articulations des genoux sont normales.

Les diaphyses sont normales, sans épaississement.

Les épiphyses sont normales également.

Les métacarpiens ont une forme normale : la troisième phalange des doigts a l'aspect d'un cône à la partie proximale, et d'une balle à l'extrémité distale : le tout rappelant grossièrement l'image d'une baguette de tambour ou d'un bouchon de champagne.

Nous n'avons pas la notion de malformation de ce type dans la famille. Le père mesure 1,62 m et la mère 1,55 m.

Le patient est enfant unique.

REVUE DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Observation n°1 de Coffin et collaborateurs.

Le patient est né d'une mère de dix huit ans après une grossesse normale et un accouchement normal. la naissance, l'enfant pèse 3,200 kg ; il paraît normal.

Cependant, à sept mois, on suspecte un rachitisme.

Le retard psycho-moteur apparaît dès la tendre enfance.

Les photographies du bébé ne montrent qu'un hypertélorisme.

A huit ans, il est admis dans uns institution pour enfants inadaptés, et à dix ans son quotient intellectuel n'est qu'à 54. L'enfant, à cet âge, est sujet à de fréquentes infections respiratoires et à des otites.

C'est un enfant sociable, plein de bonne volonté, toutefois le retard psycho-moteur s'accentue : son quotient intellectuel à dix-huit ans n'est plus qu'à 25.

L'enfant est examiné à cet âge : il a l'allure d'un petit garçon mesurant 1,52 m et pesant 44 kg. Il voit et entend normalement. Il prononce quelques mots et forme de courtes phrases.

Sa démarche est lente et son attitude frappante : il se tient les genoux légèrement fléchis et le dos courbé.

Sa peau en de nombreux endroits était très lâche et pouvait être étirée aisément.

Sa tête était légèrement trop petite par rapport à sa taille.

Sa physionomie était particulière, ressemblant un peu à celle des acromégales, avec un prognathisme du maxillaire inférieur, un palais étroit, des bosses frontales proéminentes et un nez épais.

Par ailleurs, on pouvait noter un hypertélorisme, un épicanthus, des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors.

De larges oreilles étaient implantées bas.

Le thorax était en carène. A l'auscultation, on pouvait entendre un petit souffle systolique de base. Mais il n'y avait ni cardiomégalie, ni troubles du rythme.

L'examen abdominal se révèlait normal : en particulier pas de hernie, pas d'hépato-splénomégalie.

On notait une scoliose gauche discrète et une cyphose de sommet D 12.

Le sujet marchait avec une demi-flexion des genoux mais ceux-ci pouvaient être étendus facilement.

Les deux mains étaient très larges avec une peau molle. La flexion des doigts était normale mais la dorsi-flexion du poignet était très limitée. La base des doigts était très large et ceux-ci allaient en s'affinant, s'effilant vers l'extrémité.

L'examen uro-génital montrait une verge normale et des testicules petits.

Les empreintes digitales étaient normales.

L'examen ophtalmologique montrait une atrophie pigmentaire discrète de la choroïde qui pouvait être liée à l'ingestion chronique d'un anti-amibien quinoléique. Les cornées étaient claires.

Une biopsie de peau de l'avant-bras mettait en évidence à l'examen anatomo-pathologique une absence presque complète de fibres élastiques.

Une biopsie osseuse de la crête iliaque montrait une ligne épiphysaire irrégulière et mamelonnée, une immaturité variable : un manque de développement normal des chondrocytes qui étaient groupés en amas ou en petites colonnes irrégulières.

Les examens sanguins montraient des chiffres normaux : les différents dosages et épreuves fonctionnelles s'avéraient normaux tant sur le sang que sur les urines, (en particulier pas d'élimination anormale de mucopolysaccharides urinaires).

Les radiographies du bassin et des os longs pouvaient être considérées comme normales.

L'âge osseux de la main ne correspondait pas à l'âge du malade :

- à 13 ans, pour un âge de 16 ans 1/2
- à 15 ans 1/2, pour un âge de 18 ans 1/2.

Les mains avaient un aspect curieux : les troisièmes phalanges étaient comme des baguettes de tambours avec un renflement de l'extrémité distale et une constriction du corps sous-jacent. Les métacarpiens avaient une forme normale.

Les épiphyses cubitales et radiales s'inclinaient l'une vers l'autre et le cubitus était légèrement trop court.

Le crâne était trop petit par rapport aux dimensions de la face. Les sutures et la selle turcique étaient normales. Les sinus frontaux étaient très développés. Le prognathisme du maxillaire inférieur était très net.

Le sternum en carène donnait l'impression d'être trop court.

Il y avait onze paires de côtes, onze vertèbres dorsales et cinq vertèbres lombaires. Sur le corps des trois premières lombaires, on pouvait noter de volumineuses encoches effrangées sur les bords antéro-

supérieurs ; ces encoches correspondant à de volumineuses hernies rétro-marginales antérieures. Les arcs postérieurs des dernières dorsales étaient irréguliers.

Les disques intervertébraux des régions dorsales basse et lombaires étaient pincés.

On pouvait noter par ailleurs une légère cyphose centrée sur L1 et une scoliose lombaire gauche très modérée de sommet L3 ; la lordose lombaire était accentuée.

Quelques malformations ont pu être retrouvées dans la famille : la mère est d'intelligence normale, mais ses mains, son visage, son thorax ont les mêmes anomalies que son fils.

Une grand-tante maternelle et son enfant avaient aussi des anomalies du visage.

Observation n° 2 de Coffin et collaborateurs

L'enfant est né après une grossesse normale et un accouchement normal ; il pesait 2,900 kg. Sa mère avait vingt neuf ans.

Dès la naissance, on remarque une déformation thoracique en entonnoir.

A la fin de la première semaine survient une dyspnée laryngée qui nécessite un nouveau séjour à l'hôpital.

Le développement de l'enfant est lent ; on l'examine fréquemment car son périmètre crânien augmente trop rapidement.

A quatre mois, cette augmentation rapide s'arrête mais aucun examen spécialisé n'est fait pour essayer de découvrir s'il s'agissait d'une hydrocéphalie.

A deux ans, la tête paraissait toujours trop grosse par rapport au reste du corps.

Il fut admis dans une institution spécialisée du fait des difficultés à le soigner à domicile. Son quotient intellectuel était alors à 44. C'était un petit garçon au caractère agréable, qui se développait lentement.

A quinze ans, son quotient intellectuel n'est plus qu'à 20.

L'enfant est examiné à quinze ans 1/2. Il pèse 35 kg et mesure 1,34 m. Quand il étend ses genoux, il mesure 1,39 m. Ses mensurations étaient d'un tiers inférieures à celles des enfants de son âge.

Ses jambes étaient trop courtes par rapport à sa taille ; qu'il marche ou qu'il soit immobile ses genoux étaient toujours en demi-flexion.

La coordination de ses membres était nulle et sa démarche si bizarre qu'il tombait fréquemment.

Son périmètre crânien était normal pour son âge. Son front était proéminent avec de grosses bosses frontales et les bosses pariétales étaient également proéminentes.

Ses oreilles étaient larges, implantées bas.

Les arcades sourcilières étaient très saillantes.

Les fentes palpébrales étaient obliques en bas et en dehors.

Le nez était large avec une crête nasale épaisse.

On pouvait noter un léger prognathisme du maxillaire inférieur.

Le palais était étroit.

La déformation du thorax en carène était très sévère.

On ne percevait aucun souffle cardiaque.

L'examen de l'abdomen s'avérait normal, en particulier, pas d'hépato-splénomégalie.

Les pouces et les doigts étaient boudinés avec une peau molle et sèche qui pouvait être étirée facilement.

Il voyait, entendait et se servait de ses mains comme un enfant de quatre ans.

Il ne parlait pas.

Le fond d'oeil était normal, les cornées claires.

Les examens sanguins et les diverses épreuves fonctionnelles s'avéraient toutes normales.

Une biopsie de peau et du tissu sous cutané montrait un nombre très réduit de fibres élastiques.

Une biopsie osseuse mettait en évidence une ligne épiphysaire irrégulière et une disposition immature et anormale des chondrocytes,

Les examens urinaires étaient normaux, en particulier pas d'élimination anormales de mucopolysaccharides.

Les radiographies du bassin et des os longs étaient dans les limites de la normale.

L'âge osseux de la main a toujours eu plusieurs années de retard :

- de 4 ans 1/2 pour un âge de 7 ans 1/2.
- de 7 ans 1/2 pour un âge de 11 ans 1/2.
- de 13 ans 1/2 pour un âge de 15 ans 1/2.

Les dernières phalanges de la main avaient la forme de baguettes de tambour.

Les métacarpiens étaient de forme normale.

A 1'âge de sept ans les dimensions de la voûte crânienne étaient presque normales mais les mastoïdes étaient peu développées.

A quinze ans et demi, la trame osseuse de la voûte crânienne est dense et épaisse surtout à sa partie antérieure, et les sinus frontaux

sont peu développés. Le maxillaire supérieur est peu développé, les narines inégales et le maxillaire inférieur proéminent.

On constate des défauts au niveau de l'arc postérieur de la 12ème vertèbre dorsale à la 2ème vertèbre sacrée. Ceci peut être des manifestations du retard ou de l'absence d'ossification encore présentes à 15 ans 1/2, ou bien de spina bifida.

Les vertèbres de la 9ème dorsale à la 3ème lombaire ont des encoches antéro-supérieures (hernies rétro-marginales antérieures) et des exostoses antérieures.

Une légère cyphose est centrée sur L1 et L2.

Il y a 12 dorsales, 5 lombaires, et une vertèbre lombaire sacralisée.

La mère du patient mesure 1,40 m et a un retard mental profond. Son visage et ses mains ont les mêmes anomalies que son fils.

Les deux soeurs du patient avaient des malformations identiques à celles de leur frère.

Observation n° 3 : Nous devons cette observation à l'obligeance de B.Martinelli et E.Campailla de Trieste.

Il s'agit d'un enfant né à terme, après un accouchement normal, de parents sains non consanguins. Le poids de naissance était de 4,200 kg.

A l'âge de trois ans, l'enfant fait des crises hyperpyrétiques avec cyanose sans manifestations convulsives. Dès lors, le développement psycho-somatique se ralentit progressivement, et à six ans, le déficit psychique nécessite le placement dans une institution spécialisée.

L'enfant a subi les maladies éruptives communes et était à tout instant sujet à des épisodes bronchitiques. Aucune autre maladie ne mérite d'être notée.

Le patient est examiné à l'âge de dix neuf ans. :

Il mesure 1,40 m, il est de corpulence trapue ; un pannicule adipeux sous cutané abondant est uniformément réparti.

L'état général est bon.

Le visage est grotesque, avec des bosses frontales et des arcades supra-orbitaires légèrement proéminentes. Il existe un hypertélorisme. Les oreilles sont larges, d'implantation basse. Il y a une ensellure de la base du nez ; les narines sont larges et épaisses. Les lèvres sont également épaisses, et de la bouche constamment entr'ouverte,sort une langue elle-même épaissie.

Au tronc une gibbosité modérément proéminente correspond à la charnière dorso-lombaire du rachis.

Les coudes sont maintenus légèrement demi-fléchis et leur extension complète est difficile, même passivement.

Les mains sont trapues, les doigts sont écartés les uns des autres et s'affinent de l'extrémité proximale vers l'extrémité distale, réalisant une forme en tronc de cône.On peut apprécier une discrète hyperlaxité ligamentaire des doigts spécialement dans le plan frontal, tant des articulations interphalangiennes que métacarpo-phalangiennes.

Les genoux sont légèrement fléchis, les pieds très plats. Les orteils reproduisent fidèlement les mêmes altérations que les doigts.

L'examen neurologique met en évidence un modeste strabisme convergent, une hypotonie diffuse et symétrique et une hyporéflexie, elle aussi symétrique.

La station debout et la marche ne présentent aucune altération notable.

L'enfant possède un vocabulaire très réduit et est dépourvu de capacité quelconque d'abstraction et de conceptualisation.

Il n'y a pas d'altération instinctuelle notable et le comportement se caractérise par une docilité extrême.

Les examens courants de sang et d'urine sont normaux.

L'électro-cardiogramme est dans les limites de la normale.

L'électro-encéphalogramme est sub-normal.

Du point de vue radiologique, le crâne est petit avec une discrète accentuation de la vascularisation du diploë, sans autre signe d'augmentation de la vascularisation intra crânienne. La table interne du pariétal est épaissie de façon presque homogène et massive. Un semblable épaississement du frontal se dispose en taches et en stries. La selle turcique est petite avec un additus fermé par des ponts osseux interclinoïdiens. Les sinus frontaux apparaissent plus amples que normalement, de transparence normale.

On peut noter une grave scoliose lombaire gauche avec courbe de compensation dorsale. La gibbosité du segment dorso-lombaire de sommet D 12, L 1, est compensée par une nette lordose dorsale.

Il existe seulement onze paires de côtes.

La cinquième lombaire est sacralisée avec une nette diminution de l'arc postérieur. Les altérations morpho-structurales des corps vertébraux à partir de la septième et huitième vertèbre dorsale sont particulièrement

dignes d'être notées : désunions marginales antérieures qui atteignent leur acmé au début du segment lombaire, en correspondance avec le sommet de la gibbosité où les corps de L 1, L 2, L 3, apparaissent détachés à base postérieure, et intérieurement minés par de volumineuses protusions discales intra-spongieuses.

La face antérieure de ces trois vertèbres est très réduite en hauteur et sillonnée par une profonde insisure transversale.

Les espaces intervertébraux correspondants ont une forme irrégulière et sont également réduits en hauteur ; le profil des plateaux épiphysaires limitrophes est nettement dessiné, ce qui fait penser à des lésions désormais stabilisées.

Les têtes fémorales sont en place et implantées sur des cols courts légèrement en valgus.Les surfaces articulaires coxo-fémorales sont légèrement irrégulières.

Aux mains et aux pieds, aspect dysmorphique caractéristique des dernières phalanges : il s'agit d'une légère hypoplasie du tiers moyen de la phalangette sur laquelle s'implante une tubérosité sous unguéale bien dessinée, le tout rappelant l'image d'une balle montée sur un support.

Nous n'avons pas la notion, dans la famille, de cas identiques, ou de sujets présentant l'une de ces malformations.

Observation n° 4 : Celle-ci est due à l'obligeance du Professeur F. Criado de Madrid.

Il s'agit d'un enfant né à terme après une grossesse normale et un accouchement normal, de parents sains.

Le développement psycho-moteur fut très lent : marche à 3 ans et premiers mots à six ans.

L'enfant n'a subi aucune maladie durant sa première enfance.

Il est examiné à l'âge de treize ans :

Il est de taille bien inférieure à celle des garçons de son âge ; sa corpulence est normale.

L'aspect du visage est bien particulier avec des bosses frontales proéminentes , une ensellure à la base du nez, un hypertélorisme, des narines larges et épaisses. Les dents sont très écartées. Les oreilles sont larges. Il y a un léger rétrognathisme.

Le dos est déformé par une gibbosité légèrement proéminente qui correspond à la charnière dorso-lombaire du rachis.

Les membres sont de morphologie normale et ont une fonction normale, en particulier pas de limitation articulaire, pas de main en griffe. Seules les extrémités présentent des anomalies : mains trapues, doigts légèrement écartés les uns des autres. Ceux-ci s'affinent de l'extrémité proximale vers l'extrémité distale ; leur peau est tendue, lisse, et recouvre un tissu sous cutané qui est mou, oedematié. Une discrète hyperlaxité ligamentaire est appréciable au niveau des doigts ; les orteils ont les mêmes altérations que les doigts.

La station debout ne montre aucune anomalie.

L'examen abdominal n'objective pas d'hépato-splénomégalie. Il n'y a pas de hernie ombilicale.

Le retard mental est profond : l'âge mental est de six ans, le quotient intellectuel à 30.

Il n'y a pas d'inclusions métachromatiques dans les lymphocytes et les monocytes.

Les analyses portant sur les urines sont normales.

Le caryotype est normal.

Radiologiquement le crâne est de dimension normale pour la taille de cet enfant.

On peut noter un léger épaississement de la voûte. Il n'y a pas d'augmentation de la vascularisation du diploë. Les sinus frontaux sont de taille normale. La selle turcique est agrandie, les apophyses clinoïdes antérieures et postérieures sont épaisses.

Une discrète lordose dorsale est présente ainsi qu'une cyphose dorso-lombaire et une légère scoliose gauche.

A partir de D 10, D 11, on note des altérations morpho-structurales des corps vertébraux : images de désunion marginale antérieure qui atteignent leur acmé au début du segment lombaire, en correspondance avec le sommet de la gibbosité. Les corps de D 12 à L 3 sont minés par de volumineuses protusions discales intra-spongieuses. De profil les faces ventrales de L 1, L 2 sont sillonnées par une incisure transversale qui ressemble à la fente de Hahn. Les espaces inter-vertébraux ont une forme irrégulière.

Les métacarpiens sont normaux.

La troisième phalange des doigts a un aspect bien particulier : l'extrémité proximale allant en s'affinant vers l'extrémité distale qui est arrondie, régulière, donnant l'image d'un tronc de cône surmonté d'une balle.

Dans la famille, il n'y a pas de malformations analogues.

Observation n° 5 : Grâce à l'amabilité duProfesseur Recordier (Marseille), nous avons eu la photographie et l'observation d'un malade adulte, antérieurement considéré comme atteint d'une forme tardive de la maladie de Hurler, mais qui est certainement un exemple du syndrome décrit par Coffin.

Nous avons peu de données sur l'enfance du malade. Sa naissance s'est faite sans incident. La croissance est normale jusqu'à six ans, puis elle se serait ralentie et aurait cessé vers dix à douze ans, malgré divers traitements peu efficaces.

Nous n'avons pas d'autres renseignements sur ce malade jusqu'à ce qu'il soit examiné : l'examen s'est fait lors d'une visite systématique.

Le patient a trente-six ans alors, il est rapatrié d'Egypte et est manoeuvre dans un garage.

Sa morphologie est curieuse : son visage est hideux, les yeux écartés et saillants, le nez large et aplati, les narines béantes, les lèvres épaisses, le front court sans crête frontale. Les oreilles sont implantées bas.

La tête est grosse par rapport au corps, inclinée sur la gauche dans une attitude de torticolis permanent, faisant corps avec le thorax, tant le cou est épais.

Le patient mesure 1,30 m, mais en dehors des dimensions anormales de la tête, les membres ont un développement relativement harmonieux.

Les doigts sont tenus en flexion et les orteils fixés dans une sorte de griffe irréductible.

Il existe une cyphose dorsale réalisant un thorax de polichinelle.

Un souffle systolique de pointe se propage dans l'aisselle.

Une importante hernie ombilicale est présente mais il n'y a pas d'hépato-splénomégalie.

L'appareil génital est réduit, le scrotum vide, les testicules non palpables, les caractères sexuels secondaires de type féminin.

Le psychisme du sujet est extrêmement fruste : le caractère est syntone, sans troubles apparents ; le sujet est d'ailleurs très docile ; l'activité est actuellement nulle et si l'on considère que ce malade a pu exercer autrefois un emploi, il paraît exister une évolution régressive peu douteuse, même en tenant compte de la désorientation causée par la transplantation.

L'examen ophtalmologique montre une perte totale de la vision gauche par une large opacification à la cornée survenue progressivement. La vision droite est médiocre en raison d'une forte myopie ; la pression artérielle rétinienne est imprenable.

Les examens sanguins sont normaux.

Les tracés électro-encéphalographiques peuvent être considérés comme normaux.

Radiologiquement, le crâne est augmenté de volume, les arcades orbitraires épaissies et saillantes. La selle turcique est de dimensions normales mais les clinoïdes antérieures et postérieures sont épaissies et bourgeonnantes. Les sutures sont colmatées. Le sinus frontal droit est très développé, le gauche est absent.

Le rachis ne présente pas d'anomalies caractéristiques : on peut juste noter un léger spina bifida de S 1, et des asymétries des apophyses transverses des vertèbres lombaires.

Le thorax montre un coeur globuleux. Les côtes sont élargies en palette de façon modérée.

Les radiographies des membres sont pratiquement normales. Il faut cependant noter une décalcification du tarse avec une véritable ankylose en flexion des dernières phalanges des orteils.

Nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité d'étudier les clichés de ce sujet.

Nous avons peu de renseignements sur la famille. Le patient est le deuxième enfant d'une famille de quatre, les trois autres étant morphologiquement normaux. Les parents sont décédés d'affections inconnues. On ne sait s'ils présentaient des anomalies morpho-structurales.

D E S C R I P T I O N D U S Y N D R O M E

A la lumière des observations que nous avons recueillies, il nous a paru utile de faire une description synthétique de la maladie qui a fait l'objet de notre travail.

ETUDE CLINIQUE

Dans tous les cas, la maladie est précoce. Dès les premiers mois les parents remarquent que leur enfant n'a pas une croissance staturo-pondérale satisfaisante et que le développement psycho-moteur est très lent. Ce dernier se fait de plus en plus lentement par la suite.

En effet, vers huit ans, le quotient intellectuel est entre 45 et 55. A quinze ans, il n'est plus qu'à 20.

En s'aidant de photographies de ces enfants en bas âge, on constate qu'il y a déjà quelques anomalies au visage : hypertélorisme, ensellure de la base du nez qui est épais, oreilles implantées bas.

Dans leur première enfance ces enfants font fréquemment des infections de la sphère oto-rhino-laryngologique et bronchique.

Ils marchent tard, vers 2 ans 1/2.

Ils parlent tardivement et peu.

Les altérations des traits de ces sujets sont si particulières qu'elles leur confèrent un air de ressemblance très frappant qui s'accentue au cours de la croissance de sorte qu'au voisinage de l'âge adulte, elles se caractérisent par :

- une ensellure de la base du nez qui est épais,
- des narines inégales, épaisses, regardant en avant,
- des bosses frontales et des arcades sourcilières proéminentes,
- un hypertélorisme,des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors,
- des oreilles épaisses, implantées bas,
- une bouche souvent entr'ouverte qui découvre des dents mal implantées er irrégulières,
- une langue et des lèvres épaisses,
- un maxillaire inférieur qui a des malformations variables, rétrognathisme dans les observations 3 et 4 ; prognathisme dans les observations 1 et 2.
- des yeux inexpressifs.

Leur attitude est particulière : ils se tiennent fréquemment le dos courbé, les genoux demi-fléchis même en marchant.

Leur thorax est en carène excepté dans l'observation n°4.

On peut noter une lordose dorsale, excepté chez les deux patients de Coffin (observations n° 1 et 2), une légère gibbosité dorso-lombaire, une scoliose lombaire.

Ces malades ont un genu valgum d'importance variable.

Leurs pieds sont plats.

L'hyperlaxité ligamentaire des doigts rend possible leur extension en arrière.

La peau de ces patients est particulière, surtout aux mains, où elle donne une impression de mollesse, de succulence du tissu sous cutané.

L'examen cardio-vasculaire est normal et les électro-cardiogrammes sont normaux.

L'examen digestif ne décèle aucune anomalie viscérale : pas d'hépato-splénomégalie.

Il n'y a ni hernie ombilicale, ni hernie inguinale, ni hernie crurale.

L'examen neurologique est normal.

L'examen à la lampe fente montre des cornées claires.

L'audition est normale.

Dans le sang, il n'est pas décelé de cellules de Gasser. Les explorations endocriniennes et métaboliques sont normales.

Il n'y a pas d'élimination anormale de mucopolysaccharides dans les urines.

ETUDE RADIOLOGIQUE

L'étude du crâne ne révèle pas d'anomalie très caractéristique ; parfois la selle turcique est normale (observations 1 et 2) alors que dans certains cas, elle est plutôt petite (observation 3) ou qu'elle paraît agrandie dans d'autres (observations 4).

Les sutures sont normales.

Le développement des sinus est variable selon les sujets.

Sur les dernières vertèbres dorsales et les premières vertèbres lombaires, on observe de volumineuses hernies rétro-marginales antérieures, avec dans quelques cas, un léger décalage des corps vertébraux sur les clichés de profil.

Les disques sont irréguliers, pincés, aplatis.

On note fréquemment la présence de onze vertèbres dorsales seulement, et de onze paires de côtes. Celles-ci sont légèrement déformées en palette.

Les doigts de ces malades ont tous des anomalies bien particulières : la phalange terminale à l'aspect d'un bouchon de champagne ou d'une baguette de tambour ; son extrémité proximale est large, mais elle va en s'amincissant vers l'extrémité distale qui se renfle brusquement en formant une petite sphère par hypertrophie de la tubérosité sous unguéale.

Le squelette ne montre pas d'autres anomalies radiologiques ; en particulier la diaphyse des os longs est normale, la forme des métacarpiens est normale.

ETUDE GENETIQUE

Elle ne montre aucun cas familial identique au syndrôme de Coffin dans les observations : 3, 4, 5 et dans notre observation personnelle, alors que les observations 1 et 2 de Cofin, semblent suggérer une transmission dominante de la maladie.

En effet, dans l'observation n°1, la mère de l'enfant est d'intelligence normale mais ses mains sont épaisses et molles comme celles de son fils. Ses arcades sourcilières sont épaisses, son menton est saillant, mais ces caractères sont moins marqués que chez son enfant. Elle est de petite taille ; elle fut traitée pendant longtemps pour migraines. On suspecta chez elle une insuffisance thyroïdienne. Ses radiographies montrent un léger prognathisme du maxillaire inférieur et un thorax modérément déformé en carène. Les phalanges terminales des doigts ont l'aspect de baguettes de tambour. Le reste du squelette n'offre rien de remarquable.

En s'aidant de photographies, on a découvert qu'une grand'tante maternelle avait un hypertélorisme tout comme son premier enfant. C'était une femme d'intelligence normale.

Dans l'observation n°2, la mère du patient mesure 1,40 m et est atteinte d'un profond retard mental. Son nez est épais ainsi que ses arcades sourcilières. Ses mains sont plus petites que celles de son fils mais sont façonnées d'une manière aussi particulière que les siennes. Elle fut traitée longtemps pour hypothyroïdie mais sans preuve formelle. Ses radiographies montrent de nombreuses anomalies en particulier un

prognathisme du maxillaire inférieur, des phalanges terminales des doigts qui ressemblent à des troncs de cône.

Le développement de la soeur du patient, plus jeune d'un an, fut lent et dès sa première enfance, elle présentait déjà des anomalies du visage : hypertélorisme, fente palpébrale oblique en bas et en dehors, nez épais. Elle mourut à onze mois d'une manière inexpliquée.

Quelques années plus tard, la mère accoucha d'une fille, la demi-soeur du patient, qui elle aussi avait un retard psycho-moteur important, et les mêmes anomalies des mains, tant cliniques que radiologiques que chez son demi-frère.

Tous ces cas familiaux tendent à prouver le caractère dominant de l'affection.

De plus, Coffin a réuni récemment plusieurs observations de cas analogues à nos deux patients, et dont les parents sont atteints des mêmes anomalies.

Obs. personnelle

Obs. nº 4

Obs. nº 5

Obs. personnelle

Obs. nº 3

Obs. personnelle

Obs. nº 4

Obs. personnelle

D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L

La morphologie particulière des malades que nous avons décrits, associée au retard mental pourrait faire penser à une mucopolysaccharidose en particulier à la maladie de Hurler.

Toutefois, malgré certains signes communs évidents :

- la dysmorphie faciale : visage grossier, ensellure nasale, narines, lèvres et oreilles épaisses ;
- le retard statural et psychomoteur profond ;
- le genu valgum ;
- les membres en légères flexion ;
- les côtes déformées en palette ;
- la cyphose lombaire ;

de nombreux signes montrent que nos malades ne sont pas atteints d'une mucopolysaccharidose.

En effet, dans la maladie de Hurler le retard mental est souvent moins précoce et il peut n'être évident qu'à partir de l'âge de deux ans ou même plus tard. D'autre part, il se produit ensuite une véritable dégradation avec perte des acquisitions antérieures.

Dans le syndrome que nous étudions, le retard mental est précoce, le développement psychomoteur est très lent mais il ne se produit pas de dégradation.

D'autre part, l'évolution du gargoïlisme est fatal aux alentours de la puberté, et une surcharge viscérale est présente : hépato-splénomégalie, atteinte cardiaque, opacités cornéennes ; les hernies et la surdité sont fréquentes.

L'étude hématologique retrouve des cellules de GASSFR dans le sang et des cellules de BUHOT dans la moelle des sujets atteints de la maladie de HURLER.

Chez nos patients l'évolution semble compatible avec une vie prolongée : on n'observe aucun signe de surcharge, l'examen abdominal est normal, l'examen cardio-vasculaire également ; les cornées sont claires ; il n'y a pas de surdité, ni de hernies, ni anomalies hématologiques.

Les atteintes ostéo-articulaires sont également différentes : nos patients n'ont aucune limitation articulaire, leurs doigts ne sont pas fléchis en griffe irréductible, alors que dans la maladie de Hurler, l'étude de la fonction articulaire montre une limitation de l'abduction des

épaules, des hanches, ainsi qu'une limitation de l'extension des coudes, des hanches, des genoux, et des mains en griffe irréductible.

Les signes radiologiques diffèrent également de façon importante :

- dans la maladie de Hurler la diaphyse des os longs est élargie, trapue ; les métacarpiens ont perdu leur modelage normal, avec un aspect en pain de sucre avec une extrémité proximale plus ou moins cônique ou effilée. L'aplasie antérieure de un ou de quelques corps vertébraux (le plus souvent D 12, L 1, L 2) est fréquente.
  La fermeture prématurée de la suture sagittale est responsable d'une scaphocéphalie.
- chez nos malades la diaphyse des os longs est normale, les métacarpiens ont conservé une forme normale, les corps vertébraux ne sont pas aplatis : on note seulement sur le segment dorso-lombaire (de D 11 à L 3) de volumineuses hernies rétro-marginales antérieures.
  Le crâne n'est pas scaphocéphale.
  En revanche, il existe des anomalies de la phalange distale.

Enfin, l'examen urinaire montre dans les mucopolysaccharidoses une élimination anormale de mucopolysaccharides : excrétion qui atteint ou dépasse dix fois les chiffres normalement observés chez l'enfant ; excrétion anormale qui n'est pas retrouvée dans notre syndrome.

La transmission génétique de la maladie de Hurler est bien connue, récessive autosomique, alors qu'une transmission dominante du syndrome de Coffin est possible.

Le malade du Professeur Recordier (observation n°5) avait fait évoquer en premier lieu une forme tardive de la maladie de Hurler, mais l'absence de signes de surcharge et de déformations des métacarpiens, l'absence d'élimination anormale de mucopolysaccharides urinaires, et la présence d'un faciès identique à celui de nos malades le font entrer dans le cadre du syndrome décrit par Coffin.

Il faudrait discuter également certains syndromes qui associent une dysmorphie faciale et un retard mental ; mais ceux-ci sont très différents des faits que nous avons décrits ici :

Dans le syndrome de Rubinstein Taybi, par exemple, la morphologie crânio-faciale n'est pas comparable et les pouces et les gros orteils sont hypertrophiés.

Dans le syndrome de Smith Lemly et Opitz, l'aspect du visage est aussi bien différent.

Le syndrome de Laurence Monmoon associant une obésité, une rétinite pigmentaire, une polydactylie ne laisse aucune possibilité de confusion.

Il faudrait aussi signaler les très nombreux retards mentaux qui s'accompagnent de modifications du visage et qui actuellement ne rentrent pas dans les cadres précis.

Le mérite de Coffin et de ses collaborateurs a été précisément d'isoler dans ce groupe mal défini, une entité bien précise.

C O N C L U S I O N

L'étude d'une observation personnelle et celles de cinq autres cas qui ont été publiés, ou dont nous avons eu connaissance permettent de bien définir le syndrome isolé par Coffin en 1966.

Il associe un retard mental profond précoce, des modifications très caractéristiques du visage soulignées, par un aspect grotesque, des traits lourds, un hypertélorisme, et des modifications des doigts qui s'affinent de l'extrémité proximale vers l'extrémité distale.

Quelques particularités radiologiques intéressent les vertèbres telles que des hernies rétro-marginales antérieures des dernières vertèbres dorsales et des premières vertèbres lombaires ; d'autres particularités concernent la partie distale de la troisième phalange des doigts qui se renfle brusquement en formant une petite sphère.

Tous ces signes concourent à affirmer l'autonomie du syndrome de Coffin.

Par ailleurs, ce syndrome ne s'accompagne d'aucune surcharge viscérale et il est bien différent des mucopolysaccharidoses avec lesquelles il pourrait être confondu éventuellement.

Son déterminisme génétique n'est pas encore parfaitement précisé mais quelques observations pourraient suggérer qu'il est dû à un gène dominant ayant une manifestation variable.

B I B L I O G R A P H I E

1 - COFFIN (G.S.), SIRIS (E) et WEGIENKA (L.C.) :
Mental retardation with osteocartilaginous anomalies.
(Amer. J. Dis. Child., 1966, 112, 205)

2 - COFFIN (G.S.) :
(communication personnelle)

3 - CRIADO (F) :
(communication personnelle)

4 - MARTINELLI (B), CAMPAILLA (E) :
Contributo alla conoscenza della sindrome di Coffin,Siris,Wegienka.
(G. Psich. Neuropat., 1969, 97, 449)

5 - RECORDIER (A.M.), MOUREN (P) :
A propos d'un cas de gargoïlisme.
(Marseille Med., 1959, 96, 705)

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur FREZAL

Vu, le Doyen de la Faculté
NECKER-ENFANTS MALADES

M. le Professeur JEROME

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET